



## **Correlazioni tra reperto anatomico-patologico placentare e variabili cliniche ed ecografiche in gravidanze complicate da IUGR**

Manuela Formica, Alessia Arossa, Silvia Bariselli, Maryam Nazifi,  
Annalisa Rizzo, Laura Montanari

*Clinica Ostetrico-Ginecologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione  
IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Correlazioni tra reperto anatomico-patologico placentare e variabili cliniche ed ecografiche in gravidanze complicate da IUGR***

La restrizione di crescita intrauterina (IUGR) rappresenta una riduzione del fisiologico tasso di crescita ed è una delle principali cause di mortalità e morbilità perinatale. La restrizione di crescita fetale è associata ad una riduzione dell'apporto nutrizionale placentare e ciò può risultare da un ridotto flusso ematico utero-placentare così come da una ridotta capacità di trasporto della placenta stessa.

In questo lavoro abbiamo preso in considerazione 74 gravidanze singole complicate da IUGR per le quali abbiamo analizzato le correlazioni tra patologia materna, quadro ecografico fetale, quadro clinico neonatale e quadri anatomico-patologici placentari, al fine di sottolineare la ricaduta clinica che alcune lesioni placentari hanno sul feto nelle gravidanze complicate da IUGR.

I risultati ottenuti mostrano che tutte le variabili considerate sono correlate in modo significativo alla presenza di segni istologici di impianto placentare superficiale; inoltre nell'87.7% del campione analizzato si riscontra un quadro istologico di ipermaturità dei villi coriali, fortemente correlato alla presenza di preeclampsia materna ( $p$  0.01) e di alterazioni della flussimetria fetale ( $p$  0.05). Questi dati suggeriscono la presenza di un meccanismo di compenso placentare che si attua precedentemente o in concomitanza al noto compenso circolatorio fetale.

### ***Correlations between placental patho-anatomical findings and clinical and echographic features in pregnancies with IUGR***

Intrauterine growth restriction (IUGR) represents a reduction from the physiological growth rate and it is one of the principal causes of perinatal mortality and morbidity. Fetal growth restriction is associated with a reduced nutritional placental supply and this results from a decrease in utero-placental blood flows as well as a reduced placental transport capacity.

In this report we considered 74 singleton pregnancies with IUGR, for which we analyzed the correlations between maternal pathology, fetal echographic features, neonatal clinical state and patho-anatomical findings, in order to point up the clinical effect of placental lesions on the fetus in case of pregnancies complicated by IUGR.

Our results show that all the considered variables are significantly related with the presence of histological signs of superficial placental implantation; furthermore in the 87.7% of our sample we noticed hystologic findings of hypermature chorionic villus, strongly related with the presence of maternal pre-eclampsia (p 0.01) and fetal Doppler anomalies (p 0.05). These data suggest a placental compensation mechanism that starts previously or together with well-known fetal circulatory compensation.

---

## Introduzione

La restrizione di crescita intrauterina (IUGR) è una delle principali cause di mortalità e morbilità perinatale. Una complessa e dinamica interazione di fattori materni, placentari e fetali è implicata nell'assicurare un appropriato sviluppo fetale [1]. Una mancanza di coordinazione in questo complesso sistema può portare a IUGR, condizione definita come l'impossibilità del feto di esprimere il proprio potenziale di crescita geneticamente determinato. Nella pratica clinica, viene considerato affetto da IUGR un feto che presenti, durante la gravidanza, una deflessione della curva di crescita e peso alla nascita inferiore al 10° centile, o  $-2DS$ , rispetto ad un soggetto di pari sesso, età gestazionale, origine etnica ed ordine di nascita [2]. Una percentuale variabile dal 3 al 7% delle gravidanze risultano complicate da restrizione di crescita intrauterina, presentando di conseguenza un rischio aumentato di *outcome* perinatale sfavorevole [2-3]. Il fattore di più frequente riscontro alla base della IUGR, escludendo anomalie cromosomiche e strutturali proprie del feto, è l'insufficienza placentare. L'insufficienza placentare può essere caratterizzata da un'inadeguata invasione trofoblastica delle arteriole spirali oppure da un anomalo sviluppo dell'albero vascolare villosa. In ogni caso è opportuno sottolineare, come specificano alcuni Autori [4], che l'insufficienza placentare non è la prima causa del problema ma, piuttosto, il risultato di un processo patologico ancora poco compreso.

Numerosi studi hanno fornito elementi utili per comprendere la fisiopatologia alla base dell'insufficienza placentare [1], ma l'introduzione di metodi strumentali come la valutazione doppler dei vasi materni e fetali, ha aggiunto ulteriori fondamentali informazioni. Al momento l'ecografia è l'unica metodica che abbia dimostrato, in trial clinici controllati, una reale efficacia nel riconoscere il ritardo di crescita intrauterino rispetto alle imprecise metodologie cliniche (misurazione sinfisi-fondo, circonferenza addominale materna, aumento di peso, etc.) con una sensibilità variabile dal 62 all'83% [5].

È importante sottolineare che circa la metà dei casi di restrizione di crescita, però, non ha un'eziologia ben definibile e che il maggior fattore di rischio materno è rappresentato dal pregresso IUGR.

Proprio per la numerosità ed eterogeneità dei fattori implicati, gli approcci di studio devono essere molteplici ed integrati tra loro: è sicuramente fondamentale agire per prevenire e correggere i fattori predisponenti, ove possibile, ma la ricerca di indicatori di rischio in epoche precoci e di metodologie per una diagnosi tempestiva è lo *step* fondamentale per migliorare l'*outcome* feto-neonatale.

Un prezioso contributo può venire dalla valutazione del quadro anatomico-patologico placentare [6]: essendo, infatti, la placenta l'organo di comunicazione tra madre e figlio, le eventuali lesioni riscontrate in essa riflettono l'evolversi di una situazione patologica che, più o meno tardivamente nel corso della gravidanza, si estrinseca come restrizione di crescita fetale. Appare quindi concreta la possibilità che, da una migliore conoscenza della situazione placentare, si possano ottenere ricadute sullo studio ecografico e ormonale predittive, in epoca precoce, di una evoluzione patologica della gravidanza stessa.

## Scopo dello studio

Lo scopo di questo studio è quello di evidenziare, in casi IUGR, la correlazione tra patologia materna, quadro ecografico fetale, quadro clinico neonatale e quadri anatomo-patologici placentari, al fine di sottolineare la ricaduta clinica che alcune lesioni placentari hanno sul feto.

## Materiali e metodi

Sono state valutate tutte le donne gravide che hanno partorito un feto singolo (età gestazionale compresa tra 27+4 e 40+5 *wks*), con diagnosi di IUGR presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia nel periodo tra Settembre 2005 e Dicembre 2008.

I criteri di inclusione nel gruppo di studio sono stati i seguenti:

- corretta età gestazionale confermata dalla ecografia di datazione effettuata nel corso del 1° trimestre;
- assenza di malformazioni fetali o anomalie cromosomiche;
- deflessione della curva di crescita della circonferenza addominale fetale al <10° percentile rispetto alle curve di crescita standard per la nostra popolazione [7];
- peso alla nascita <10° percentile.

In tutte le gravide è stata eseguita una valutazione ultrasonografica della biometria fetale (HC, BPD, AC, FL, HL) ogni 2 settimane e della flussimetria doppler (arteria ombelicale, arteria cerebrale media e dotto venoso) ogni settimana.

L'indagine ecografica è stata eseguita per via transaddominale a mezzo dell'apparecchio Aloka 5500 e dell'apparecchio GE Voluson 730, entrambe dotati di sonda multifrequenza, sonda transvaginale e ottima possibilità di amplificazione dell'immagine.

In tutte le gravide è stato seguito il profilo biofisico fetale tramite l'osservazione ecografica dei movimenti attivi fetali (MAF), dei movimenti toracici fetali, del tono fetale, del liquido amniotico e l'esecuzione del tracciato tococardiografico.

La quantità di liquido amniotico è stata calcolata tramite la misurazione ecografica dell'AFI (*Amniotic Fluid Index*). È stato definito oligoidramnios un valore di liquido amniotico <5° percentile per l'età gestazionale [8].

Dopo il parto tutti i neonati sono stati trasferiti nell'Unità di Terapia Intensiva Neonatale (NICU).

Dopo il secondamento, la placenta è stata inviata, chiusa in un contenitore contenente un liquido di fissazione (formalina tamponata al 10%), all'Istituto di Anatomia Patologica della Fondazione per l'analisi delle sue caratteristiche macro e microscopiche, effettuate secondo le linee-guida dell'Istituto in accordo con quelle del *College of American Pathologist* [9].

L'analisi ha seguito diversi passaggi:

- estrazione dal contenitore di trasporto;
- drenaggio del sangue in eccesso e rimozione di eventuali coaguli di sangue;
- asportazione e campionamento delle membrane amnio-coriali (1-2 *rolls*);
- misurazione, asportazione e campionamento del cordone ombelicale (3 sezioni);
- misurazione del disco placentare e della distanza più breve tra il suo margine e il punto di inserzione del cordone;
- pesatura dell'organo;
- ispezione della superficie materna e fetale;

- esecuzione di tagli paralleli ogni 1-2 cm, iniziando dalla faccia materna e proseguendo verso quella fetale,
- valutazione macroscopica delle sezioni;
- rimozione di 2-3 blocchi di parenchima a tutto spessore (circa 3-4 cm di profondità), selezionando lesioni patologiche ed aree apparentemente sane;
- inclusione in paraffina ed allestimento di preparati per l'osservazione al microscopio ottico.

Lo studio morfologico placentare è stato condotto valutando la presenza o meno di alterazioni specifiche, che sono state successivamente messe in relazione con l'epoca gestazionale al parto, la severità del ritardo di crescita intesa come proporzione di peso atteso rispetto alla popolazione normale (peso attuale/ peso atteso nella popolazione), la flussimetria dell'arteria ombelicale e dell'arteria cerebrale media e con la presenza di pre-eclampsia.

Nell'analisi della significatività statistica, le variabili continue state analizzate con Anova Test mentre per le associazioni univariate tra variabili categoriche sono stati utilizzati il test chi-quadrato (Pearson *Chi-Square*) e il test di associazione lineare (*Linear by Linear Association*).

È stato considerato statisticamente significativo un valore di  $p \leq 0.05$ .

## Risultati

Sono stati analizzati 74 casi di feti IUGR, di cui 46 femmine e 28 maschi.

L'età delle donne partecipanti allo studio era compresa tra 27 e 38 anni, mentre l'epoca gestazionale media al momento della diagnosi era di 29 *wks* (range 17.3-39.3).

L'età gestazionale al momento del parto era in media 33.3 *wks* ( $\pm 3.2$ ).

La decisione di espletamento del parto è stata presa dal personale medico sulla base dei parametri attualmente considerati di riferimento dalle società scientifiche come significativi di deterioramento delle condizioni fetali. In 11 casi il parto è avvenuto per le vie naturali mentre in 63 casi è stato effettuato un taglio cesareo.

Il peso fetale alla nascita è risultato compreso tra 880 e 1928 g, con una proporzione di peso atteso rispetto alla popolazione non affetta da IUGR di  $0.635 \pm 0.11$ .

Per quanto riguarda la patologia di base, 29 donne presentavano pre-eclampsia, in 4 si è sviluppata eclampsia o *Hellp*, 2 donne erano affette da diabete, 2 presentavano placenta previa e in 4 c'è stato un distacco di placenta clinicamente evidente.

La valutazione doppler dell'arteria ombelicale è risultata nei limiti della norma in 27 gravide (36.5%), mentre in 42 casi (56.8%) si è riscontrato flusso assente e in 5 (6.8%) flusso *reverse*.

Per quanto riguarda la flussimetria dell'arteria cerebrale media, l'indice di pulsatilità (PI) è stato rilevato in 64 casi e la velocità di picco (PVS) in 56. L'indice di pulsatilità è risultato alterato in 44 casi (68.75% del totale analizzato per questo parametro), mentre un riscontro di aumentata velocità di picco c'è stato in soli 6 casi (10.7% del totale analizzato per tale dato).

La flussimetria del dotto venoso è risultata normale nella maggior parte delle pazienti (68 donne, cioè 91.9% del campione), in 2 casi il flusso di fine diastole era assente (2.7%), e in 4 *reverse* (5.4%).

La cardiocografia *antepartum* ha rilevato anomalie del battito cardiaco fetale in 14 casi.

La valutazione dei parametri neonatali è stata eseguita su 73 casi, in quanto un feto è stato perso per morte endouterina fetale (MEF). Tutti i neonati sono stati ricoverati presso la NICU della Fondazione, con una durata media di degenza di 43.3 giorni (range 1-149).

Sette neonati hanno sviluppato un quadro di sepsi.

Oltre al caso di morte intrauterina già citato, si sono verificati due decessi neonatali, uno dopo un giorno di ricovero in patologia neonatale per agenesia renale bilaterale (gravidanza seguita in altra sede), l'altro dopo una settimana per insorgenza di un quadro di sepsi fulminante.

Esiti sfavorevoli ma non infausti sono stati definiti per la presenza di emorragia cerebrale intraventricolare (IVH), di leucomalacia periventricolare, di displasia broncopolmonare (BPD) e di enterocolite necrotizzante (NEC): nel campione analizzato, 2 casi hanno mostrato IVH (2.7%), un neonato presentava leucomalacia periventricolare (1.4%), in 6 casi è stata fatta diagnosi di NEC e in altri 6 di BPD (8.2%).

Inoltre 3 neonati (4.2%) hanno sviluppato la retinopatia del prematuro (ROP) e in 30 casi (41.1%) si è riscontrata una persistente ipercogenicità a una settimana dalla nascita, valutata mediante ecografia transfontanellare. Hanno presentato distress respiratorio 51 casi di cui 21 di grado lieve (28.4%), 8 di grado moderato (10.8%) e 22 di grado severo-grave (30.1%).

Per la descrizione dell'anatomia patologica placentare sono stati annotati numerosi parametri, derivanti dall'analisi sia macro- che microscopica. La valutazione delle alterazioni patologiche ha messo in luce numerosi reperti, di riscontro più o meno frequente, ma di interessante rilievo.

La presenza di villite acuta è stata segnalata in un caso (1.4%), mentre la villite cronica si è riscontrata in 12 campioni (16.2%); 5 placentate mostravano un quadro di vasculopatia trombotica fetale (6.8%).

In 6 casi (8.1%) è stata evidenziata la presenza di ematoma e in 10 quella di trombi (13.5%).

Dieci placentate presentavano un quadro riferibile a infarti recenti (13.5%), mentre 29 (39.2%) mostravano lesioni indicative di infarti pregressi.

In 37 casi (50%) si è rilevata un'ipercapillarizzazione secondaria ad ipossia associata a ipermaturità dei villi, mentre in 6 casi (8.1%) l'ipercapillarizzazione era associata a immaturità degli alberi villosi; la villite istiocitaria era presente in 5 casi (6.8%).

Sono state trovate tracce di meconio in 58 casi (78.8%).

Un quadro di deposizione massiva di fibrina è stato descritto in 13 placentate (17.6%), mentre la presenza di nodi sinciziali è stata riscontrata in 65 casi (87.8%), di cui 26 (35.1%) con interessamento di meno del 30% dei villi, mentre 39 (52.7%) con interessamento di più del 30% dei villi.

In 20 casi del nostro campione (27%) abbiamo notato ipoplasia dei villi, in 16 aterosi (22.9% dei casi analizzati per questa lesione), ipertrofia murale in 38 casi (55.9% su 68 campioni valutati per questa lesione) e la presenza di arterie muscolarizzate in 32 casi (48.5%) su 66 placentate analizzate per tale alterazione.

Un quadro di impianto placentare superficiale si è notato in 43 casi (59.7%): in tutti questi è stata osservata la presenza di trofoblasto intermedio immaturo e in 38 (52.8%) anche reperti di cellule giganti. Occorre specificare che la valutazione della presenza di segni di impianto superficiale è stata effettuata su 72 campioni, a cui si riferiscono le percentuali indicate.

Venti placentate, infine, mostravano segni di danno vascolare fetale (27%) mentre l'insufficienza vascolare materna è stata descritta in 51 analisi (68.9%).

La presenza di intervillite, sebbene ricercata, non è stata trovata in alcun caso.

L'analisi statistica del confronto tra i dati placentari e alcune variabili ostetriche ha mostrato i seguenti risultati. Per quanto riguarda il confronto tra il versante materno e le lesioni anatomo-patologiche placentari osserviamo che esiste una correlazione statisticamente significativa tra lo sviluppo di patologia materna, in particolare pre-eclampsia e la presenza di infarti placentari pregressi (Pearson *Chi-Square*  $p=0.009$ ), di nodi sinciziali (*Linear by Linear Association*  $p=0.019$ ), di aterosi (Pearson *Chi-Square*  $p=0.012$ ), impianto superficiale (Pearson *Chi-Square*  $p=0.029$ ), con la presenza di cellule giganti (Pearson *Chi-Square*  $p=0.004$ ) e trofoblasto intermedio immaturo (Pearson *Chi-Square*  $p=0.018$ ); significativa risulta anche l'insufficienza vascolare materna (Pearson *Chi-Square*  $p=0.045$ ).

Il confronto statistico tra la pre-eclampsia e la presenza di lesioni indicative di infarti recenti (Pearson *Chi-Square*  $p=0.06$ ) o di arterie muscolarizzate (Pearson *Chi-Square*  $p=0.087$ ), si avvicina molto al valore di significatività, seppur senza raggiungerlo.

Per quanto riguarda, invece, il confronto tra il compartimento fetale, rappresentato in primo luogo dalla flussimetria di arteria ombelicale e arteria cerebrale media, e il dato anatomo-patologico placentare notiamo che risulta statisticamente significativa l'associazione tra il reperto di flusso diastolico assente/reverse nel compartimento fetale (UA-A/REDV) e la presenza di lesioni placentari quali ematoma (Pearson *Chi-Square*  $p=0.024$ ), nodi sinciziali (*Linear by Linear*  $p=0.05$ ), agglutinazione (*Linear by Linear Association*  $p=0.048$ ), cellule giganti (Pearson *Chi-Square*  $p=0.037$ ), insufficienza vascolare materna (Pearson *Chi-Square*  $p=0.05$ ).

Non significativo ma vicino al valore soglia, il riscontro di trofoblasto intermedio immaturo (Pearson *Chi-Square*  $p=0.08$ ).

La flussimetria dell'arteria cerebrale media ha mostrato correlazioni sovrapponibili a quelle emerse per l'arteria ombelicale per quanto riguarda l'associazione tra i dati anatomo-patologici e un valore di PI inferiore a 2DS rispetto alla media per l'epoca gestazionale (test statistici di significatività eseguiti mediante Pearson *Chi Square*).

L'aumento patologico della PVS non ha mostrato correlazioni con parametri placentari specifici.

La valutazione della percentuale di peso fetale rispetto al peso atteso è risultata inferiore nelle gestanti con impianto placentare superficiale (43 casi, con una percentuale media di peso reale/atteso di  $0.61\pm 0.09$ ) rispetto al gruppo che non presentava questa caratteristica (29 casi, con una percentuale media di  $0.66\pm 0.13$ ): tale correlazione mostra significatività statistica positiva (Anova Test  $p=0.038$ ). Al limite della significatività risulta, invece, il confronto tra questa variabile fetale e i parametri istologici di infezione (Anova Test  $p=0.09$ ). È risultato significativamente correlato (Anova Test  $p=0.037$ ) ad un basso rapporto tra peso neonatale reale e peso atteso anche il reperto di ipoplasia dei villi (20 casi, con valore medio di  $0.59\pm 0.09$  versus 54 casi, con valore di  $0.65\pm 0.11$ ).

Per quanto riguarda, infine, l'età gestazionale media al momento del parto, essa è risultata significativamente inferiore ( $32.5\pm 3$  wks) nelle pazienti le cui placentate presentavano reperti di cellule giganti rispetto al gruppo di pazienti che non presentavano questa caratteristica ( $34.6\pm 3$  wks); significativi per questa variabile ostetrica (Anova Test  $p=0.008$ ) sono risultati anche i reperti di insufficienza vascolare materna ( $32.6\pm 3$  wks versus  $34.6\pm 3$  wks; Anova Test  $p=0.05$ ), aterosi ( $32.1\pm 3$  wks versus  $34.3\pm 3$  wks; Anova Test  $p=0.025$ ) e arterie muscolarizzate ( $32.4\pm 3$  wks versus  $34\pm 3$  wks; Anova Test  $p=0.04$ ).

Si avvicinano ai valori di significatività sia il confronto tra l'epoca gestazionale bassa e l'impianto placentare superficiale (Anova Test  $p=0.09$ ), che quello con un quadro di ipoplasia dei villi (Anova Test  $p=0.08$ ).

## Discussione

L'analisi anatomo-patologica placentare è l'ultimo in ordine di tempo tra gli accertamenti che vengono eseguiti, dopo un lungo iter di monitoraggio sia della madre che del feto in caso di pre-eclampsia/IUGR [10], ma riveste un ruolo molto importante per una migliore definizione della patogenesi dell'evento e può costituire un punto di partenza per il *counselling* di future gravidanze.

La nostra ricerca rende evidente l'importanza dell'analisi anatomo-patologica come conferma dei dati clinici attraverso la dimostrazione di lesioni prevalentemente di competenza materna: abbiamo riscontrato, infatti, un'associazione statisticamente significativa tra la pre-eclampsia e reperti indicativi di un quadro di impianto superficiale della placenta, quali la presenza di arterie spirali muscolarizzate, di cellule giganti e di trofoblasto intermedio immaturo. Questi risultati confermano che il *primum movens*, i cui meccanismi d'insorgenza sono tuttora oggetto di numerosi studi, risiede in un difetto di placentazione che dal punto di vista morfologico si esprime come impianto superficiale e che si riflette

sul versante materno come ipertensione/pre-eclampsia, mentre su quello fetale come IUGR. Le cause di questa ricaduta clinica su entrambe i versanti sono in parte note ed in parte ancora sconosciute.

Ulteriori dati a proposito sono emersi dalle altre variabili cliniche analizzate, risultate anch'esse correlate in modo significativo alla presenza di segni di impianto placentare superficiale: la valutazione del rapporto tra peso reale e peso atteso ha mostrato un maggior riscontro di segni di impianto superficiale in presenza di peso fetale particolarmente basso rispetto all'atteso. Per quanto riguarda, invece, la settimana gestazionale al parto, basse epoche gestazionali sono risultate correlate con significatività positiva alla presenza di cellule giganti e arterie muscolarizzate, espressione, come sopra riportato, di impianto placentare superficiale.

Un altro rilevante aspetto che emerge dai nostri risultati è il riscontro di un quadro istologico di ipermaturità dei villi, morfologicamente caratterizzato da un quadro di ipoplasia dei villi stessi e dall'aumentata espressione di nodi sinciziali, risultata presente nell'87.7% del campione analizzato e che presenta una forte correlazione statistica con la pre-eclampsia materna ( $p=0.019$ ).

Anche l'analisi statistica delle associazioni tra flusso diastolico assente/reverse nell'arteria ombelicale (analogamente alla riduzione significativa del PI della MCA) e i reperti istologici ha mostrato valori di correlazione significativa ( $p=0.05$ ) con la presenza di nodi sinciziali.

Questi dati suggeriscono la presenza di un meccanismo di compenso placentare che si attua precedentemente o in concomitanza con i noti meccanismi di compenso circolatorio fetale, clinicamente rilevabili dai dati flussimetrici indicativi di *brain sparing* (riduzione del PI della MCA e aumento della MCA-PVS). I nodi sinciziali sono, infatti, l'espressione di un'aumentata stimolazione del sinciziotrofoblasto a formare membrane di scambio vasculo-sinciziali a fronte delle aumentate richieste metaboliche e ossigenative del feto. Mentre i meccanismi di compenso cardiocircolatorio fetale sono noti e attualmente ben studiati attraverso le indagini flussimetriche, di più difficile indagine sono i meccanismi di interazione feto-placenta in grado di determinare l'ipermaturità dei villi, nell'impossibilità di accedere direttamente al compartimento fetale se non tramite metodiche invasive.

Una diagnosi tempestiva dell'insufficienza placentare, prima del manifestarsi della riduzione dei parametri biometrici fetali, consentirebbe di instaurare un corretto monitoraggio clinico e strumentale, sicuramente vantaggiosi per il benessere fetale e materno. L'obiettivo di individuare parametri ecografici precoci predittivi di ipertensione gestazionale e/o insufficienza placentare indirizza oggi la ricerca sullo studio del primo trimestre. Nuove prospettive, infatti, per una diagnosi precoce, possono essere aperte dalle valutazioni flussimetriche e volumetriche della placenta nonché dalla mappatura della vascolarizzazione del piatto materno-fetale placentare sempre a mezzo di ultrasuoni in gravidanze iniziali.

---

### **Bibliografia**

1. Sankaran S, Kyle PM. Aetiology and Pathogenesis of IUGR. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2009;23:765-777.
2. Maulik D. Fetal growth compromise: definitions, standards and classification. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(2):214-218.
3. Mari G, Hanif F, Treadwell MC et al. Gestational age at delivery and Doppler waveforms in very preterm IUGR fetuses as predictor of perinatal mortality. *J Ultrasound Med* 2007;26:555-559.
4. Mari G. Doppler ultrasonography in obstetrics: from the diagnosis of fetal anemia to the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:613.e1-613.e9.
5. Ott JW. Sonography diagnosis of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(2):295-307.
6. Sebire NJ, Sepulveda W. Correlation of placental pathology with prenatal ultrasound findings. *J Clin Pathol* 2008;61(12):1276-1284.
7. Hallak M, Kirshon B, Smith EO et al. Amniotic fluid index. Gestational age specific values for normal human pregnancy. *J Reprod Med* 1993;38:853-856.
8. Todros T, Ferrazzi E, Grolli C et al. Fittine growth curve sto head and abdomen measurements of the fetuses: a multicenter study. *J Clin Ultrasound* 1987;15:95-105.

9. Langston C, Kaplan C, Macpherson T et al. Practice guideline for examination of the placenta: developed by the Placental Pathology Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121(5):449-476.
10. Roberts DJ, Post MD. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *J Clin Pathol* 2008;61:1254-1260.